

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫХ ФОРМ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ. СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ СИНДРОМОВ ПРИ НЕЙРОЭНДО- КРИННЫХ НЕОПЛАЗИЯХ

ГУН НИИ онкологии
им. проф. Н.Н.Петрова,
Санкт-Петербург

Р.В. Орлова, А.В. Новик

*Нейроэндокринные опухоли
представляют собой
гетерогенную группу
заболеваний, что требует
дифференцированного
подхода к их лечению.*

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – гетерогенная группа новообразований, происходящих из эндокринного эпителия эктодермы [4], который представлен в различных органах и тканях человека (легкие, гипофиз, поджелудочная железа, печень и т.д.). Для данного типа опухолей важное значение в клинической картине играет не только наличие опухоли как объемного образования, но и её воздействие на различные системы организма путем секреции биологически активных веществ – аминов и полипептидов, обладающих функцией гормонов. В настоящее время в установлении нейроэндокринного происхождения опухоли ведущую роль играет иммуногистохимическая характеристика (нейрон-специфическая энолаза, хромогранин А, синаптофизин) и обнаружение в клетках специфических продуктов секреции. Ввиду различной функциональной активности данных опухолей (могут быть функционально активными и неактивными), различия в естественной истории их роста и возможностях их лечения по последней морфофункциональной классификации ВОЗ выделяют следующие группы НЭО [8].

1. Высокодифференцированные НЭО (доброкачественные или низкой степени злокачественности).

2. Низкодифференцированные (мелкоклеточные) карциномы.

3. Смешанные экзокринно-эндокринные карциномы.

Первая группа характеризуется низким пролиферативным потенциалом, способностью секретировать разнообразные биологически активные вещества и низкой чувствительностью к химиотерапии. К данной группе могут быть отнесены:

– карциноиды (К) различного происхождения (эмбриогенетически развивающиеся в производных передней, средней и задней кишки),

– опухоли из хромоафинных клеток (феохромоцитомы),

– медулярная карцинома щитовидной железы.

Вторая группа представлена высокозлокачественными опухолями с высоким пролиферативным потенциалом, чувствительными к химиотерапии и лучевой терапии. К этой группе может быть отнесен мелкоклеточный рак лёгкого (МЛР).

Для третьей группы характерно наличие клеток как с экзокринной, так и с эндокринной секреторной функцией. К ней относятся различные опухоли поджелудочной железы (ОПЖ); исключение составляют карциноиды. Чувствительность к химиотерапии у данного типа опухолей умеренная [8].

Учитывая системное воздействие опухоли на организм, при лечении НЭО необходимо обращать особое внимание на лечение симптомов заболевания, так как одной из основных целей терапии любой диссеминированной опухоли является увеличение продолжительности качественной жизни.

Ввиду чрезвычайной схожести терапевтических подходов к лечению НЭО в каждой из указанных групп целесообразно рассмотреть терапию наиболее часто встречающихся представителей данного типа неоплазий, а также симптоматической терапии ряда паранеопластических синдромов и дистантных проявлений НЭО.

Противоопухолевое лечение Высокодифференцированные НЭО

Карциноиды

Учитывая в целом индолентное течение данной опухоли (хотя в некоторых случаях возможно и достаточно агрессивное её поведение), хирургический подход в настоящее время остаётся основным даже при распространенных формах НЭО. Всем пациентам, у которых возможно удаление опухоли, необходимо проводить операцию [7, 8]. В данном случае циторедуктивные вмешательства позволяют, наряду с контролем симптомов и повышением качества жизни, увеличить длительность ремиссии и улучшить прогноз [8].

Отдельно необходимо остановиться на лечении поражений печени при карциноидах. Это связано с высокой частотой метастатического поражения данного органа и резким ухудшением прогноза у этой группы больных.

Эмболизация и химиоэмболизация метастазов, радиочастотная абляция и криодеструкция, как в сочетании с системной терапией, так и без таковой, показали свою целесообразность в некоторых исследованиях. По данным, обобщенным G.A. Kaltsas [8], локальные методы воздействия на метастазы в печени позволяют достичь регресса карциноида в 35–80 % случаев, при этом контроль симптомов достигается у 50–100 % больных, причем, даже в тех случаях, когда опухоль полностью не удалена.

Дистанционная лучевая терапия, с учетом низкой пролиферативной активности неоплазий данной группы, оказалась неэффективной [8].

Наряду с локальными методами воздействия на опухоль, безусловный приоритет в лечении диссеминированного карциноида остаётся за системной терапией. На протяжении последних 20 лет активно изучалась эффективность цитостатиков и их комбинаций. Результаты этих исследований приведены в табл. 1.

Таблица 1
Активность цитостатиков в лечении нейроэндокринных опухолей [1, 6–9, 12]

Препарат	Частота объективного ответа (%)			
	Карциноид	НЭО поджелудочной железы	Мелкоклеточный рак	
Монотерапия				
Доксорубин	21	20	25	
Фторурацил	26			
Дакарбазин	16–29	9		
Препараты платины	7	9	63	
Алкилирующие агенты (циклофосфамид, ифосфамид)	9	10	22–57	
Этопозид	5	6	82	
Стрептозотозин	30	36–54	Нет данных	
Винкаалкалоиды	Нет данных		26–40	
Таксаны	0–11	Нет данных	22–45	
Иринотекан	Нет данных		50	
Топотекан			39–75	
Гемцитабин			27	
Полихимиотерапия				
Стз+F	3–40	45–68	Нет данных	
Стз+С	26			
Стз+А	40	20–69		
Интерферон-альфа + F	7	14		
Д+F	11			
CCNU+F	17	40		
Д+эпирубин+ F	10	26,7		
F+A+P	10	20		
Стз+С+F	22			
Стз+С+F+A	30			
Стз+А + интерферон-альфа	10–30%			
EP	0	14		62–63
Топ+ E	Нет данных			14–55
EP + Тр			50	
EP, чередующийся с Топ+Тр			77 (62–89)	
Р+Топ			73 (39–94)	
EP + Г			72,2 (56,5–85,0)	
Рс+Тр+Н			71	
EP, чередующийся с Топ			64 (48–79)	
EP+К			77–84	
Топ+Тр			28–77	

Сокращения: А – доксорубин, Е – этопозид, Стз – стрептозотозин, Р – цисплатин, Рс – карбоплатин, Тр – паклитаксел, Топ – топотекан, Н – ифосфамид, F – фторурацил, Д – дакарбазин, К – иринотекан, С – циклофосфамид, Г – гемцитабин.

Как видно из приведенной таблицы, эффективность монотерапии колеблется в пределах 0–30%. Однако и полихимиотерапия не показала никаких преимуществ перед ней. Необходимо отметить, что недостаточная чувствительность к химиотерапии характерна для большинства НЭО высокой степени дифференцировки. Лишь при лечении некоторых опухолей этой группы полихимиотерапия позволяет достичь удовлетворительных результатов. Так, стандартом лечения крупноклеточного нейроэндокринного рака лёгкого являются схемы на основе препаратов платины [8].

С введением в клиническую практику аналогов соматостатина и интерферонов началась новая эра в лечении карциноида. Активность данных препаратов представлена в табл. 2. В рандомизированных исследованиях, показано, что биотерапия позволяет увеличить как выживаемость больных, так и качество их жизни, поскольку позволяет контролировать симптомы заболевания практически у всех пациентов [8].

Достаточно высокая клиническая эффективность биотерапии по сравнению с химиотерапией объясняется двояким механизмом действия: с одной стороны, блокированием активности веществ, продуцируемых опухолью, что позволяет контролировать симптомы заболевания, с другой стороны, активацией апоптоза (аналогами соматостатина) и повышением активности bcl-2 (производными интерферона), что обеспечивает туморостатический эффект [7].

К сожалению, исследования первых препаратов этой группы, таких как соматостатин, показали возможность развития резистентности к терапии [8]. В первую очередь это связывают с изменением функционирования рецепторов соматостатина в опухолевых клетках. В целом, повышение доз препарата не приводит к преодолению этого эффекта. Данное явление наблюдается в среднем через 12 мес от начала терапии, что безусловно требует её изменения. Другим недостатком соматостатина является быстрое выведение его из организма, что приводит к необходимости введения препарата 3 и более раз в день. В настоящее время созданы аналоги более длительного действия, такие как лантреотид и SOM-230. Их использование позволяет применить большие дозы препарата при более редком его введении, что дает возможность преодолевать или предотвращать резистентность к терапии [8]. Рандомизированные исследования показали отсутствие различий между указанными лекарствами и соматостатином по эффективности, что делает данную терапию наиболее привлекательной в настоящее время [14].

Преимущество комбинации соматостатина и интерферона-альфа перед монотерапией этими препаратами изучалось во многих исследованиях. В первых работах по изучению комбинации данных препаратов были получены многообещающие результаты. Однако в последующих рандомизированных исследованиях они не подтвердились. Интересно отметить, что, несмотря на отсутствие различий в показателях выживаемости, контроля за симптомами заболевания и противоопухолевой эффективности, в исследовании L. Kolby и соавт. [10] показано снижение риска прогрессирования опухоли при применении комбинации интерферона и соматостатина. Учитывая гораздо менее выгодный профиль токсичности интерферона, необходимость более частого введения препарата (еженедельно для пегелированного интерферона и 1 раз в месяц для пролонгированных форм аналогов соматостатина) и отсутствие перекрёстной резистентности между указанными лекарственными средствами, интерферон остается препаратом выбора для второй линии терапии карциноида.

Таким образом, при карциноиде стандартом терапии является применение соматостатина 200–400 мг/сут или его аналогов, например, лантреотида аутогеля 120 мг ежемесячно, соматостатина-ЛАР 30–60 мг 1 раз в 3–4 нед. Для интерферона оптимальной дозой является 3–9 млн. МЕ ежедневно или через день или (в случае пегелированных форм) 90–100 мкг в неделю [8].

Низкая противоопухолевая активность всех вышеперечисленных препаратов стимулировала поиск путей повышения её эффективности. Но ни комбинированная химиотерапия, ни иммунотерапия, ни химиоиммунотерапия не улучшили результаты лечения [7]. Повышение доз биотерапевтических агентов, хотя и позволяло улучшить контроль симптомов, но не реализовалось в увеличении выживаемости или частоты регрессов опухоли [8].

Многообещающие результаты предоставляет системная лучевая терапия высокодифференцированных НЭО. Использование радиоиодина при опухолях щитовидной железы привело к созданию нескольких препаратов, механизм действия которых основан на захвате опухолью вещества, меченого радиоактивным изотопом. Эффективность данных препаратов представлена в табл. 3.

Активно изучающиеся в настоящее время ингибиторы сигнальной трансдукции показали свою активность в лечении карциноида. В исследованиях, представленных на ASCO в 2005 г., M. Kulke и соавт. [11] и I. Duran и соавт. [5] показали противоопухолевую активность SU11248- поливалентного ингибитора EGFR, c-kit и PDGF и темзиро-

Таблица 2
Эффективность биотерапии при нейроэндокринных опухолях

Препарат	Объективный ответ (%) / симптоматический эффект	
	Карциноид	НЭО поджелудочной железы
Интерферон-альфа	0–22/50–80	0–50/70
Октреотид	0–16/60–90	0–17/70
Лантреотид	0–8/40–90	Нет данных
Интерферон-альфа + октреотид	0/100	
Интерферон-альфа + гамма	0/50	

Таблица 3

Эффективность системной лучевой терапии у больных НЭО [8]

Препарат	Объективный ответ, %	
	Карциноид, НЭО поджелудочной железы	РЩЖ
¹³¹ I-MIBG	15	24
¹¹¹ In Октреотид	27	Не исследовались
⁹⁰ Y Октреотид	23	
⁹⁰ Y лартреотид	20	
[¹⁷⁷ Lu-DOTA Tyr ³]-октреотид	39	

Примечание. РЩЖ – медуллярный рак щитовидной железы.

лимуса – ингибитора mTOR. Перспективным также представляется изучение препарата соматостатина, конъюгированного с доксорубицином, однако результатов клинических исследований этого препарата нет [8].

Медуллярная опухоль щитовидной железы

Относясь к высокодифференцированным опухолям, медуллярный рак щитовидной железы обладает теми же особенностями, что и другие представители этой группы. Хирургический метод является основным не только при первичной опухоли, но и при местном рецидиве заболевания. Как и при карциноиде, эффективность монотерапии колеблется от 0 до 30%. Преимущество при этом отдается терапии с использованием доксорубицина. Химиотерапия не приводит к увеличению выживаемости, однако, позволяет у отдельных больных получить длительные ремиссии. Системная лучевая терапия с использованием метайодбензилгуанидина (табл. 3) обладает гораздо большей эффективностью, позволяя достичь клинически значимых результатов (регресс или стабилизация опухоли, контроль симптомов) у большинства пролеченных больных [8].

Хромаффинные опухоли

Данный тип НЭО имеет некоторое сходство с опухолями нервной ткани, такими как нейробластома, в связи с чем имеются различия в терапии представителей данной группы. Чрезвычайно важным аспектом терапии является симптоматическое лечение сопутствующих симптомов. Вся другая терапия должна проводиться в сочетании с использованием подобных препаратов [8].

Хирургический метод лечения является основным даже при диссеминированном процессе. Циторедуктивные операции позволяют не только достичь лучшего контроля за симптомами заболевания, но и в ряде случаев увеличивают эффективность последующего системного лечения.

Схожесть опухоли с нейробластомой привела к попытке применения химиотерапии, такой как CVD (циклофосфамид, винкристин и дакарбазан). В обзоре, представленном G.A. Kaldas и соавт. [8], приведены результаты нескольких исследований по оценке эффективности этой комбинации. И, хотя количество наблюдений крайне незначительно, можно говорить об умеренной противоопу-

холевой активности (около 50%) и высоком значении лечения по контролю симптомов заболевания.

Значимое место в лечении также занимает системная лучевая терапия (табл. 3) с использованием препарата метайодбензилгуанидина (¹³¹I-MIBG) [8].

2. Низкодифференцированные и недифференцированные опухоли

Мелкоклеточный рак

К данному типу относятся высокоагрессивные, интенсивно пролиферирующие опухоли. Для них проявления самой опухоли выходят на первое место в клинической картине, хотя отдаленные симптомы также встречаются довольно часто. Важной характеристикой этих опухолей является раннее метастазирование, высокая частота поражения головного мозга. Большинство из данных заболеваний высокочувствительны к химиотерапии. Наиболее ярким представителем данной группы опухолей является мелкоклеточный рак лёгкого. Основные принципы его терапии могут быть распространены и на другие локализации низкодифференцированных и недифференцированных НЭО, в том числе с неясной первичной локализацией очага [8, 12].

Многочисленные клинические исследования, проведенные после внедрения в практику препаратов платины, позволили выбрать комбинированную терапию на основе этих препаратов стандартом лечения. Метаанализ, обобщивший 18-летний опыт применения этих комбинаций [3], показал не только высокий уровень объективных ответов, но и явные преимущества в выживаемости больных. Изучение новых цитостатиков и их комбинаций со стандартной химиотерапией в настоящее время не показали значимых преимуществ по сравнению с существующим лечением. В настоящее время активно ведётся поиск новых схем терапии. Большие надежды возлагаются на использование такого препарата, как иринотекан.

Как и при многих других онкологических заболеваниях, при мелкоклеточном раке изучался путь интенсификации лечения больных. В исследованиях, обобщенных Tjan-Heijnen и соавт. в 2002 г., а затем Ardizzone и соавт. в 2003 г., рассматривались следующие аспекты интенсификации терапии: 1) повышение интенсивности

дозы – уменьшение продолжительности интервалов между циклами; 2) повышение дозы препаратов – высокодозная терапия с поддержкой стволовыми клетками и 3) увеличение количества циклов; 4) комбинация этих подходов. Было показано, что определяющим для увеличения показателей выживаемости является количество циклов химиотерапии (6 лучше, чем 3; выживаемость увеличивается на 3 мес). Исследования по повышению интенсивности дозы были противоречивы. Учитывая токсичность высокодозных режимов и отсутствие достоверной разницы в отдаленных результатах лечения, эта химиотерапия не рекомендуется для лечения подобных заболеваний [6]. В настоящее время данный подход остаётся сугубо экспериментальным и его дальнейшие перспективы неясны.

Отдельную задачу представляет собой терапия метастатического поражения головного мозга при мелкоклеточной НЭО. Анатомо-физиологические особенности головного мозга, такие как ограниченный объем пространства внутри черепной коробки, наличие гематоэнцефалического барьера и многочисленных функционально и жизненно важных зон, обуславливают резкое ухудшение прогноза пациентов и ставят лечение этих поражений первоочередной задачей. В случае наличия единичных удалимых поражений хирургический подход целесообразен и желателен. При множественном поражении головного мозга возможна неполная циторедукция с последующей лучевой терапией или/и химиотерапией [6]. Несмотря на то, что при метастатическом поражении значительно повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера для цитостатиков [13], по нашему мнению, предпочтительнее использовать препараты, проникающие через него (ломустин, темозоламид, тениопозид). Особо следует подчеркнуть важность профилактического облучения головного мозга при полном регрессе опухоли, поскольку, по результатам метаанализа нескольких рандомизированных исследований, такой подход продлевает жизнь больных [15].

Дистанционная лучевая терапия занимает важное место в лечении низкодифференцированных и недифференцированных НЭО в отличие от высокодифференцированных. При диссеминированном процессе её можно проводить как на зоны остаточной опухоли, так и на метастазы, особенно в головном мозге. Достаточно широ-

кое распространение получило сочетание химиотерапии с лучевой терапией, когда после нескольких циклов лекарственного лечения проводятся сеансы облучения, после чего химиотерапия возобновляется.

3. Смешанные экзокринно-эндокринные карциномы

НЭО поджелудочной железы

Как и при других НЭО, локальные методы играют важную роль в лечении данного типа опухолей, так как циторедуктивные операции и химиоэмболизация позволяют достичь удовлетворительных результатов лечения [8]. Химиотерапия позволяет у большинства больных контролировать симптомы заболевания, при этом у половины из них наблюдается регресс опухоли (табл. 1). Наиболее приоритетными режимами являются комбинации стрептозотоцина или любого производного нитрозомочевины с доксорубицином или фторпиримидинами. Биотерапия с использованием аналогов соматостатина также эффективна у данной группы больных и в целом используется как стандарт терапии [8] наряду с применением симптоматического лечения, речь о котором пойдет ниже.

Симптоматическое лечение

Паранеопластические синдромы

Паранеопластические синдромы – симптомокомплекс, возникающие под воздействием опухоли вследствие ряда причин [2]:

- продукции опухолью биологически активных веществ (по этому признаку НЭО делятся на гормонально-активные и неактивные),
- снижения уровня существующих веществ, что приводит к возникновению патологических симптомов,
- ответа организма пациента на наличие опухолевого процесса.

В табл. 4 представлены некоторые из указанных симптомов [2, 8], ассоциированных с НЭО, и их лечение. Основной терапией для всех указанных состояний является лечение первичной опухоли, которое позволяет успешно контролировать симптомы заболевания.

Таблица 4

Паранеопластические синдромы, ассоциированные с НЭО

Синдром	Опухоль	Симптомы	Лечение (в дополнение к терапии первичной опухоли)
Синдром эктопической продукции АКТГ (синдром Кушинга)	Мелкоклеточный рак	Миопатия, слабость, снижение мышечной массы, гиперпигментация, гипокалиемия	Кетоконазол 400–1200 мг/сут Метирапон 500–4000 мг/сут Аминоглутотемил 500–2000 мг/сут Митотан 4–12 мг/сут Сандостатин 300–1500 мкг/сут
Диарея	Карциноид (в составе карциноидного синдрома), VIP-ома	Частый водянистый обильный стул	Лоперамид, Глюкокортикоиды (для VIP-омы)
Артериальная гипертензия	Феохромоцитома	Повышение АД, плохо контролирующееся обычными антигипертензивными препаратами	Альфа-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов

Продолжение табл. 4

Синдром	Опухоль	Симптомы	Лечение (в дополнение к терапии первичной опухоли)
Синдром Золлингера – Эллисона	Гастронома	Язвы желудка и двенадцатиперстной кишки	Ингибиторы протонной помпы (омепразол) и антагонисты H ₂ -гистаминовых рецепторов (циметидин, ранитидин)
Синдром неадекватной продукции АДГ	Рак лёгкого	Гипонатриемия, слабость, анорексия, головные боли, незначительные нарушения памяти, слабость, судороги. В тяжелых случаях – расстройство сознания до комы	Ограничение жидкости при Na<130 мкмоль/л до 500 мл/сут, демеклоциклин 600–1200 мг/сут за 2–3 приёма
Синдром гипогликемии	Инсулинома	Потливость, тремор, слабость, нарушение зрения, ощущение голода, дисфагия, парестезии в углах рта, тревога, страх. В тяжелых случаях – гипогликемическая кома	Введение глюкозы, диазоксид 50–300 мг/сут, возможно использование верапамила, глюкокортикоидов
Белок-теряющая энтеропатия	Различные НЭО	Снижение уровня белков в плазме, редко периферические отеки	Ограничение в диете жиров, переливание белковых препаратов
Кахексия	Различные НЭО	Снижение массы тела, анорексия, тошнота	Мегейс в высоких дозах (360–480 мг/сут)
Нефротический синдром	Различные НЭО	Отеки, протеинурия, артериальная гипертензия	Петлевые диуретики
Генерализованный меланоз	Меланома, АКТГ-продуцирующие опухоли	Диффузная серо-коричневая пигментация	
Паранеопластический кератоз	Плоскоклеточный рак пищевода, лёгкие. Голова и шея	Псориазоподобный кератоз конечностей	
Erythema gyratum repens	Лёгкое, молочная железа, гастроинтестинальные	Эритема с шелушением и зудом	
Necrolytic migratory erythema	Глюкагонома	Циркулярные и спиральные волдыри, эритема с эрозиями на лице, животе, конечностях	
Приливы	Карциноиды (в составе карциноидного синдрома), медуллярный рак щитовидной железы	Периодическое покраснение головы и шеи	Диета с исключением провоцирующих высвобождение гистамина веществ, например острых, citrusовых и т.д.
Поражение сердечно-сосудистой системы	Карциноид (в составе карциноидного синдрома)	Аритмии, сердечная недостаточность	Диуретики
Поражение ЦНС: энцефаломиелит паранеопластическая дегенерация мозжечка лимбический энцефалит	Герминогенные опухоли Мелкоклеточный рак лёгкого	Симптомы зависят от уровня поражения	Специального лечения не существует вазоактивные препараты (кавинтон, эуфиллин)
Поражение сетчатки	Мелкоклеточный рак лёгкого, меланома	Светобоязнь, скотомы, понижение цветового и ночного зрения. Снижение остроты зрения	Глюкокортикоиды
Поражение периферических нервов: моторная нейропатия сенсорная нейропатия сенсомоторная нейропатия	Мелкоклеточный рак (моторная или сенсомоторная), лимфопролиферативные заболевания (сенсорная)	Нарушение чувствительности, атаксия, снижение рефлексов	Нет эффективного лечения
Нейромышечные поражения: миастения Лимберта-Итона дерматомиозит полимиозит	Мелкоклеточный рак лёгкого	Слабость и повышенная мышечная утомляемость, изменения при миографии, повышение мышечной КФК	Кортикостероиды, иммуносупрессивные агенты, Диаминопиридин, монотерапия или в сочетании с пиридостигмином

Заключение

Обобщая вышесказанное, необходимо отметить следующее

1. НЭО являются гетерогенной группой опухолей, характеризующихся как местным воздействием объема опухоли, так и отдаленным воздействием её на организм.

2. В лечении высокодифференцированных опухолей и смешанных экзо-эндокринных опухолей ведущая роль принадлежит локальным методам лечения. Биотерапия с применением аналогов соматостатина и интерферона позволяет контролировать симптомы большинства гормонально-активных НЭО и является стандартом лечения этой группы опухолей.

3. Химиотерапия с препаратами платины является стандартом при лечении низкодифференцированных и недифференцированных НЭО.

На рисунке показан алгоритм лечения НЭО, который, по нашим представлениям, позволяет добиться наилучших результатов в лечении данного типа опухолей.



Алгоритм терапии НЭО.

Литература

1. Ansell S.M., Pitot H. C., Burch P.A. et al. J.A Phase II study of high-dose paclitaxel in patients with advanced neuroendocrine tumors // *Cancer* – 2001. – Vol. 91 (8). – P. 1543-1548.
2. Arnold S.M., Patchell R., Lowy A.M., Foon K.A. Paraneoplastic Syndromes // *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6th edition. – 2001. – Chapter 47.
3. Bergmans T., Paesmans M., Mascaux C. et al. A meta-analysis of the role of etoposide (VP16) and cisplatin (CDDP) in small cell lung cancer (SCLC) with a methodology assessment // *Europ. Cancer*. – 1999. – Vol. 35 (suppl. 4).
4. Berman J.J. Tumor classification: molecular analysis meets Aristotle // *BMC Cancer*. – 2004. – Vol. 4 (10).
5. Duran I., Le L., Saltman D., Kortmansky J. et al. A phase II trial of temsirolimus in metastatic neuroendocrine carcinomas (NECs) // *ASCO*. – 2005. – Abstr. 3096.
6. Hansen H. Small Cell Lung Cancer // *European Society for Medical Oncology 5x5x5 course «Lung cancer and thoracic tumors»*. – St. Peterburg, 2005. – P. 11-22.
7. Jensen R.T. and Doherty J.M. Carcinoid Tumors and the Carcinoid Syndrome // *Cancer: Principles and Practice of Oncology on CD-ROM*. 6 edition. – 2000. – Chapter 38.6.
8. Kaltsas G.A., Besser G.M., Grossman A.B. The Diagnosis and Medical Management of Advanced Neuroendocrine Tumors // *Endocrin. Rev.* – 2004. – Vol. 25 (3). – P. 458-511.
9. Kegel T., Grothe W., Jordan K. et al. Paclitaxel, carboplatin and etoposid (TCE) in the treatment of advanced neuroendocrine tumours // *ASCO*. – 2005. – Abstr. 4263.
10. Kolby L., Persson G., Franzen S., Ahren B. Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours // *Brit. J. Surg.* – 2003. – Vol. 90 (6). – P. 687-693.
11. Kulke M., Janes J.H., Meropol N.J. et al. A phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of SU11248 in patients (pts) with unresectable neuroendocrine tumors (NETs) // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Abstr. 4008.
12. Miranda F.T., Singel D.R., Hainsworth J.D. et al. Paclitaxel/carboplatin/etoposide (PCE) therapy for advanced poorly differentiated neuroendocrine (PDNE) carcinoma: A Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial // *ASCO*. – 2005. – Abstr. 4058.
13. Murren J., Glatstein E., Pass H.I. Small Cell Lung Cancer // *Cancer: Principles and Practice of Oncology on CD-ROM*. – 6th edition. – 2000. – Chapter 31.3.
14. O'Toole D., Ducreux M., Bommelaer G. et al. Treatment of carcinoid syndrome: a prospective crossover evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patient acceptability, and tolerance // *Cancer*. – 2000. – Vol. 88 (4). – P. 770-776.
15. The Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. Cranial irradiation for preventing brain metastases of small cell lung cancer in patients in complete remission (Cochrane Review) // *The Cochrane Library*, Issue. – Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., 2000.

Поступила в редакцию 14.11.2005 г.